

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004782 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 47/02,
A61P 9/10, A61K 33/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007186

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juli 2003 (04.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 30 544.7 5. Juli 2002 (05.07.2002) DE
102 36 762.0 10. August 2002 (10.08.2002) DE
102 36 761.2 10. August 2002 (10.08.2002) DE
102 36 760.4 10. August 2002 (10.08.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MESSER GRIESHEIM GMBH [DE/DE]; Fritz-
Klatte-Str. 6, 65933 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PILGER, Carsten
[DE/DE]; Am Deckers 83, 47509 Rheurdt (DE).
NEU, Peter [DE/DE]; In den Laken 8, 47228 Duis-
burg (DE). REYLE-HAHN, Matthias [DE/DE];
Prinz-Friederich-Leopold-Strasse 3, 14129 Berlin (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffenZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ADJUVANT CONTAINING XENON

(54) Bezeichnung: XENON ENTHALTENDES ADJUVANS

(57) Abstract: The invention relates to xenon or xenon-containing gases which is/are used for producing an adjuvant that is adminis-
tered together with another medicament, such as an antiviral, antibacterial, antimycotic, neuroprotective, or anticancerogenic agent,
a parasympathomimetic, parasympatholytic, spasmolytic, sympathomimetic, sympatholytic, β -receptor blocker, tranquilizer, neu-
roleptic, antidepressant, analgesic, antipyretic, anticephalalgic, anti-Parkinson's drug, analeptic, antiepileptic, antiemetic, emetic, a
substance influencing coagulation, an amino acid, a vitamin, or a hormone.(57) Zusammenfassung: Xenon oder Xenon-haltige Gase dienen zur Herstellung eines Adjuvans. Das Adjuvans wird mit einem
weiteren Medikament verabreicht. Beispielsweise wird ein antiviraler, antibakterieller, antimykotischer, neuroprotektiver, antikan-
zerogener Stoff, ein Parasympathomimetikum, Parasympatholytikum, Spasmolytikum, Sympathomimetikum, Sympatholytikum,
 β -Rezeptorenblocker, Tranquillans, Neuroleptikum, Antidepressivum, Analgetikum, Antipyretikum, Migränemittel, Antiparkinson-
mittel, Analeptikum, Antiepileptikum, Antiemetikum, Emetikum, die Blutgerinnung beeinflussender Stoff, eine Aminosäure, ein
Vitamin oder ein Hormon als Medikament mit dem Adjuvans eingesetzt wird.

Xenon enthaltendes Adjuvans

Die Erfindung betrifft ein Medikament, das Xenon enthält.

- 5 In der WO 02/22141 A2 wird der Einsatz von Xenon oder xenonhaltigen Gasen als Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislaufmittel, beschrieben.

- 10 In der DE 19933704 A1 wird die Verwendung einer flüssigen Präparation, die ein lipophiles Gas wie Xenon enthält, zur Neuroprotektion und Neuroregeneration beschrieben.

- 15 Viele pharmakologische Wirkstoffe gelangen über die Blutbahn zu dem Zielort (Wirkort) im Körper eines Patienten. Kommt es in einem Körperteil zu einer Einschränkung der Durchblutung, so können die Wirkstoffe nicht in ausreichender Menge den Wirkort erreichen. Blutleere einzelner Organteile infolge mangelnder Blutzufuhr wird als Ischämie bezeichnet. Ischämie entsteht beispielsweise bei Thrombose oder Embolie. Besonders schwerwiegende Durchblutungsstörungen des Gehirns treten bei Schlaganfall auf.

- 20 Bei vielen Medikamenten beruht auch eine unzureichende Wirkstoffkonzentration im Gehirn auf der Blut-Hirn-Schranke. Aus diesem Grunde werden Medikamente in höherer Dosis verabreicht.

- 25 Als Adjuvans werden in der Medizin Mittel bezeichnet, die die Wirkung eines Medikamentes unterstützen.

- Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Medikament-Versorgung oder Wirkstoff-Versorgung von Teilen des Körpers, insbesondere des Gehirns, zu verbessern.

- 30 Gegenstand der Erfindung ist ein Adjuvans mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

Xenon oder xenonhaltige Gase (Gasgemische) werden als Adjuvans oder als Bestandteil eines Adjuvans verwendet.

Das Adjuvans unterstützt insbesondere Medikamente, deren Wirkstoff oder Wirkstoffe über die Blutbahn transportiert werden. Medikamente mit einem oder mehreren über die Blutbahn transportierten Wirkstoffen werden hier als hämogene Medikamente bezeichnet. Bevorzugte vom Adjuvans unterstützte Medikamente sind Medikamente, die für eine Wirkung im Gehirn vorgesehen sind (cerebrale Medikamente), insbesondere hämogene cerebrale Medikamente.

Das Adjuvans wird vorzugsweise durch Inhalation verabreicht. Das Adjuvans wird daher bevorzugt als Inhalationsmedikament eingesetzt.

Adjuvans und unterstütztes Medikament, die zusammen eingesetzt werden, werden als Kombinationspräparat oder Kombinationsmedikament betrachtet, wobei Adjuvans und unterstütztes Medikament zusammen in einem Medikament (das Adjuvans ist in dem Medikament enthalten) oder als getrennte Medikamente verabreicht werden.

Das Kombinationsmedikament aus einem xenonhaltigen Medikament, dem Adjuvans, und einem weiteren Medikament (dem vom Adjuvans unterstützten Medikament) dient zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung der Medikamente (der Komponenten des Kombinationsmedikamentes). Das Kombinationsmedikament besteht vorzugsweise aus einem Inhalationsmedikament, das Xenon enthält (z.B. Xenon oder ein xenonhaltiges Gas), und einem hämogenen Medikament, z.B. einem oral oder parenteral verabreichten Medikament. Das Adjuvans oder Inhalationsmedikament enthält gasförmiges Xenon in pharmakologisch oder therapeutisch wirksamer Menge, insbesondere in subsedierend wirkender, sedierend wirkender, subanalgetisch wirksamer, analgetisch wirksamer, subhypnotisch wirksamer, hypnotisch wirksamer, subanästhetisch wirksamer oder anästhetisch wirksamer Menge, Konzentration oder Dosierung.

Als subanästhetische Mengen von Xenon sind solche Mengen, Konzentrationen oder Dosierungen von Xenon zu verstehen, die für eine Allgemeinanästhesie

nicht ausreichen. Als subsedierende Mengen von Xenon sind solche Mengen, Konzentrationen oder Dosierungen von Xenon zu verstehen, die für eine Sedierung nicht ausreichen. Als subhypnotische Mengen von Xenon sind solche Mengen, Konzentrationen oder Dosierungen von Xenon zu verstehen, die für eine Einleitung und Aufrechterhaltung von Schlaf nicht ausreichen. Als subanalgetische oder analgetisch wirksame Mengen von Xenon sind solche Mengen, Konzentrationen oder Dosierungen von Xenon zu verstehen, die für eine analgetische Wirkung nicht ausreichen.

10 Das Kombinationsmedikament wird in der Regel bei Mensch oder Säugetier eingesetzt.

Zu den mit dem Adjuvans kombinierten Medikamenten gehören neben den Medikamenten mit pharmakologisch wirksamen Substanzen (Wirkstoffe) auch Diagnostika, Röntgenkontrastmittel, radioaktive Isotope.

15

Das Adjuvans wird z.B. in Kombination mit einem antiviralen, antibakteriellen, antimykotischen, neuroprotektiven, antikanzerogenen, sedierenden, analgetisch oder anästhetisch wirkenden Stoff verwendet, insbesondere mit Opioiden (z.B. Sufentanil, Remifentanil), Anästhetika, volatile Anästhetika (z.B. Methoxyfluran, Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran), α 2-Adrenozeptoragonisten (z.B. Clonidin, Dexmedetomidin) oder Katecholaminen. In der Regel sind die Wirkstoffe der unterstützten Medikamente organische Substanzen.

20

Das Adjuvans wird vorteilhaft kombiniert mit Parasympathomimetika, Parasympatholytika, Spasmolytika, Sympathomimetika, Sympatholytika, β -Rezeptorenblocker, Tranquillantien, Neuroleptika, Antidepressiva, Sedativa (Sedierungsmittel), Analgetika, Antipyretika, Migränemittel, Antiparkinsonmittel, Analeptika, Antiepileptika, Antiemetika, Emetika, die Blutgerinnung beeinflussende Stoffe, Aminosäuren, Vitaminen oder Hormonen.

25

30

Ferner wird das Adjuvans mit Medikamenten zur NOS-Inhibierung, mit Medikamenten zur Behandlung von Migräne, mit Medikamenten zur Behandlung von septischem Schock, multipler Sklerose, Entzündungen oder Entzündungsschmerz eingesetzt.

Das Adjuvans wird z.B. mit Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hirschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, von Durchblutungsstörungen im Gehirn, von cerebraler Perfusionsstörung, von cognitiven Störungen oder von Post Ischämie Syndrom verwendet.

5

Ferner wird das Adjuvans mit einem Medikament zur Neuroprotektion, einem Medikament zur Prophylaxe und/oder Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, einem Medikament zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn oder einem Medikament zur Durchblutungsförderung im Gehirn eingesetzt.

10

Die Kombinationsmedikamente umfassen insbesondere das Adjuvans und ein Medikament zur Therapie von Erkrankungen, bei denen es zu einem Verlust von Hirnleistungs- und Gedächtnisfunktionen kommt, z. B. im Verlauf von pathologischen Alterungsprozessen wie etwa Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, dem hirnorganischen Psychosyndrom (Organic Brain Syndrom), der AIDS-Demenz, depressiven Pseudodemenzen, dementiellen Syndromen, Delirien als akuten organischen Hirnsyndromen, Intoxikationen, Entzugssyndromen oder cytopathischen Einflüssen.

15

Das Adjuvans wird vorteilhaft in Kombination mit Medikamenten gegen chronische neurodegenerative Erkrankungen wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia, Alzheimer'sche Erkrankung oder akute neurodegenerative Erkrankungen wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata eingesetzt.

20

Das Adjuvans wird vorteilhaft in Kombination mit sedierenden Substanzen, insbesondere mit zentral sedierenden Substanzen, verwendet. Die sedierenden Substanzen sind in der Regel organische Wirkstoffe, die eine sedierende Wirkung aufweisen. Die sedierenden Substanzen sind in der Regel in einem Medikament (sedierendes Medikament, Sedierungsmittel oder Sedativum) enthalten, das mit dem Adjuvans verabreicht wird, insbesondere als Kombinationspräparat oder Kombinationsmedikament. Solche Kombinationspräparate oder Kombinationsmedikamente bestehen daher im allgemeinen aus einem xenonhaltigen Medikament als Adjuvans und einem sedierenden Medikament zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften

25

30

Anwendung der Medikamente. Ein solches Kombinationsmedikament besteht vorzugsweise aus einem Inhalationsmedikament mit Xenon oder einem xenonhaltigen Gas und einem oral oder parenteral verabreichten sedierenden Medikament. Das Adjuvans oder Inhalationsmedikament wird z.B. in
5 subsedierend oder sedierend wirkender Menge, Konzentration oder Dosierung verabreicht.

Sedierende Medikamente oder Wirkstoffe (Sedativa) sind z.B. langwirkende Barbiturate wie Barbital oder Phenobarbital, mittellang und kurz wirkende
10 Barbiturate wie Allobarbital, Amobarbital, Aprobarbital, Brallobarbital, Cyclobarbitol, Pentobarbital, Proallylanol, Secobarbital und Vinylbital, Alkohole und Aldehyde wie Chloralhydrat, Methylpentynol und Paraldehyd und Benzodiazepine wie Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Loprazolam, Lormetazepam, Midazolam,
15 Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam und Triazolam.

Das Adjuvans bewirkt eine Verstärkung bekannter Sedativa. Herkömmliche Sedativa können dadurch in geringerer Dosis verabreicht werden, wodurch Nebenwirkungen erheblich vermindert oder vermieden werden können.

20 Das Adjuvans wird ferner in Kombination mit einem Analgetikum eingesetzt. Das Kombinationspräparat oder Kombinationsmedikament besteht im allgemeinen aus einem xenonhaltigen Medikament und einem Analgetikum zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung, insbesondere
25 zur Behandlung und Prophylaxe von Schmerz. Das Kombinationsmedikament besteht vorzugsweise aus einem Inhalationsmedikament mit Xenon oder einem xenonhaltigen Gas und einem oral oder parenteral verabreichten Analgetikum.

Analgetika oder analgetische Wirkstoffe sind Analgetika mit morphinartiger
30 Wirkung wie Buprenorphin, Cetobemidon, Codein, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Fentanyl, Hydromorphon, Meptazinol, Methadon, Morphin, Nalbuphin, Nefopam, Opiumgesamtextrakt, Oxycodon, Pentazocin, Pethidin (Meperidin), Piritramid, Tilidin, Tramadol oder Naloxon. Weitere Analgetika sind Salicylsäurederivate, Pyrazolonderivate und Aminophenolderivate.

Salicylsäurederivate sind Acetylsalicylsäure, Benorilat, Diflunisal, Ethenzamid
Gentisat-Natrium, Salacetamid, Salicylamid, Salicylsäure oder Salsalat.

Pyrazolonderivate sind Metamizol (Noramidopyrin), Morazon, Phenazon oder
Propyphenazon. Ein Aminophenolderivat ist Paracetamol. Weitere Analgetika

sind Chinin, Flunixin, Flupirtin oder Phenylglykolsäurebenzylester
(Mandelsäurebenzylester, Benzylmandelat).

Das Adjuvans wird desweiteren in Kombination mit einem Lokalanästhesiemittel
(Lokalanästhetikum) eingesetzt. Lokalanästhesiemittel sind z.B. Articain, Benzovain,

Bupivacain, Butanilicain, Butoxycain, Cinchocain, Cocain, Etidocain, Fomocain,
Lidocain, Mepivacain, Oxetacain, Oxybuprocain, Pramocain, Prilocain, Procain,
Proxymetacain, Ropivacain, Tolycaïn oder Tetracain. Das unterstützte Medikament
kann auch ein Gemisch von zwei oder mehreren Lokalanästhesiemitteln sein.

Das Adjuvans wird vorzugsweise als ein die Atmung unterhaltendes
Gasgemisch, das Xenon und Sauerstoff enthält, eingesetzt.

Das bereitgestellte Adjuvans oder das direkt bei der Anwendung, insbesondere
in unmittelbarer Nähe zum Patienten, hergestellte Adjuvans ist beispielsweise

ein Gasgemisch, das 1 bis 80 Vol.-% (bezogen auf Normalbedingungen, d.h.
20° C, 1 bar absolut) Xenon enthält (z. B. Rest Sauerstoff). Vorteilhaft enthält
das Medikament, das dem Patienten verabreicht wird, Xenon in

subanästhetischen Mengen. Als subanästhetische Mengen von Xenon sind
solche Mengen oder Konzentrationen von Xenon zu verstehen, die für eine

Anästhesie nicht ausreichen. Das sind im allgemeinen Mengen bis zu 70 Vol.-%
Xenon, vorzugsweise bis 65 Vol.-%, besonders bevorzugt bis 60 Vol.-%,

insbesondere bis 50 Vol.-% Xenon. Reines Xenon wird dementsprechend in den
genannten Konzentrationen in das Atemgas des Patienten dosiert. Das heißt

das dem Patienten zugeführte Atemgas enthält beispielsweise 5 bis 60 Vol.-% ,

5 bis 50 Vol.-%, 5 bis 40 Vol.-%, 5 bis 30 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon. In

besonderen Fällen, z.B. bei der Prophylaxe, insbesondere bei längerer

Beatmung, kann eine Dosierung von Xenon in dem Atemgas mit einer niedrigen
Konzentration, beispielsweise 1 bis 35 Vol.-%, 5 bis 25 Vol.-% oder 5 bis 20

Vol.-% Xenon in dem Atemgas, vorteilhaft sein.

Das gasförmige Adjuvans enthält vorzugsweise neben Xenon ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normaldruck gasförmige Stoffe.

Verwendbare Gasgemische sind beispielsweise Xenon-Sauerstoff-Gasgemische
5 oder Gasgemische von Xenon und einem oder mehrerer Inertgase wie Stickstoff
oder einem Edelgas (z. B. Helium) oder Xenon-Sauerstoff-Inertgas-
Gasgemische. Geeignete Gasgemische sind in der WO 02/22141 A2
beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

10 Gasförmiges Xenon (reines Xenon) wird im allgemeinen als komprimiertes Gas
in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt.
Auch können Xenon-haltige Gasgemische in Druckgasbehältern bereitgestellt
werden. Das gasförmige Arzneimittel kann auch in einem Behälter als
verflüssigtes Gas oder Gasgemisch oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt
15 werden.

Das Adjuvans wird in der Regel mit einem Beatmungsgerät mit einer
Gasdosiereinheit oder mit einem Anästhesiegerät verabreicht. Das Adjuvans
wird vorteilhaft direkt zur Anwendung aus den reinen Gasen hergestellt,
20 beispielsweise durch Zusammenmischen von Xenon, Sauerstoff und
gegebenenfalls einem Inertgas (z. B. mit Hilfe eines Anästhesiegerätes oder
eines Gasdosiergerätes) in unmittelbarer Nähe zum Patienten.

Eine, mehrere oder alle Gaskomponenten des gasförmigen Adjuvans,
25 insbesondere Xenon und Sauerstoff oder ein Atemgas, werden vorteilhaft mit
Hilfe eines Gasdosiergerätes gemischt. Mit dem Gasdosiergerät werden die
Konzentrationen der Gaskomponenten vorteilhaft während einer Beatmung
variiert. Das Gerät und die verschiedenen Verfahren der Gasdosierung,
insbesondere die kontinuierliche und diskontinuierliche Gasdosierung mit
30 konstanter oder variabler Gaskomponentenkonzentration, sind in der
DE 197 46 742 A1 und der WO 98/31282 beschrieben, worauf hiermit Bezug
genommen wird.

Das Adjuvans oder Kombinationsmedikament wird beispielsweise auch mit einer Herz-Lungen-Maschine verabreicht.

Beispielsweise wird das Kombinationsmedikament in folgender Weise eingesetzt.

- 5 Zunächst wird ein xenonhaltiges Gas in subanästhetisch und/oder sedierend wirksamer Menge als Adjuvans verabreicht. In einer nächsten Phase der zeitlich abgestuften Verabreichung des Medikamentes wird das hämogene Medikament verabreicht.

- 10 Das Adjuvans wird in der Regel als trockenes, feuchtes Gas oder wasserdampf-gesättigtes Gas dem Patienten verabreicht.

Das Adjuvans ist beispielsweise auch eine flüssige Präparation, die Xenon enthält. Eine solche flüssige Präparation ist in der DE 19933704 A1 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

Patentansprüche

1. Adjuvans, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas.

2. Adjuvans nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans ein Adjuvans für hämogene Medikamente oder Wirkstoffe ist.

3. Adjuvans nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans gasförmig ist.

4. Adjuvans nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans inhalativ verabreicht wird.

5. Adjuvans nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in einer pharmakologisch wirksamen Menge, insbesondere in subsedierend wirkender, sedierend wirkender, subanalgetisch wirksamer, analgetisch wirksamer, subhypnotisch wirksamer, hypnotisch wirksamer, subanästhetisch wirksamer oder anästhetisch wirksamer Menge, enthalten ist.

6. Kombinationsmedikament, das Xenon oder ein xenonhaltiges Gas als Adjuvans und mindestens ein zusätzliches Medikament umfaßt, zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung von Adjuvans und Medikament.

7. Kombinationsmedikament nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das zusätzliche Medikament mindestens eines der Medikamente umfasst: Medikamente mit einem antiviralen, antibakteriellen, antimykotischen, neuroprotektiven, antikanzerogenen, sedierenden, analgetisch oder anästhetisch wirkenden Stoff; Opiode; Sufentanil, Remifentanil; Anästhetika, volatile Anästhetika; Methoxyfluran, Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran; Lokalanästhetika; Articain, Benzovain, Bupivacain, Butanilcain, Butoxycain, Cinchocain, Cocain, Etidocain, Fomocain, Lidocain, Mepivacain, Oxetacain, Oxybuprocain, Pramocain, Prilocain, Procain, Proxymetacain, Ropivacain, Tolycaïn oder Tetracain; α 2-Adrenozeptoragonisten, Clonidin, Dexmedetomidin; Katecholamine; Parasympathomimetika, Parasympatholytika, Spasmolytika, Sympathomimetika,

Sympatholytika, β -Rezeptorenblocker, Tranquillantien, Neuroleptika, Antidepressiva, Sedativa, zentral sedierende Sedierungsmittel, Analgetika, Antipyretika, Migränemittel, Antiparkinsonmittel, Analeptika, Antiepileptika, Antiemetika, Emetika, die Blutgerinnung beeinflussende Stoffe, Aminosäuren, Vitamine, Hormone; Medikamente zur NOS-Inhibierung, Medikamente zur Behandlung von Migräne, Medikamente zur Behandlung von septischem Schock, Medikamente zur Behandlung von multipler Sklerose, Medikamente zur Behandlung von Entzündungen oder Entzündungsschmerz; hämogene cerebrale Medikamente; Medikamente zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, von Durchblutungsstörungen im Gehirn, von cerebraler Perfusionsstörung, von cognitiven Störungen oder von Post Ischämie Syndrom; Barbiturate; Barbitol, Phenobarbital, Allobarbitol, Amobarbital, Aprobarbital, Brallobarbitol, Cyclobarbitol, Pentobarbital, Proallylanol, Secobarbital, Vinylbital; Chloralhydrat, Methylpentynol, Paraldehyd; Benzodiazepine, Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Loprazolam, Lormetazepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam; Medikamente zur Neuroprotektion, Medikamente zur Prophylaxe und/oder Therapie von cognitiven Leistungsstörungen; Medikamente gegen Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, das hirnorganische Psychosyndrom (Organic Brain Syndrom), AIDS-Demenz, depressive Pseudodemenzen, dementielle Syndrome, Delirien als akuten organischen Hirnsyndromen, Intoxikationen, Entzugssyndromen oder cytopathischen Einflüssen; Medikamente gegen chronische neurodegenerative Erkrankungen; Medikamente gegen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia, Alzheimer'sche Erkrankung oder akute neurodegenerative Erkrankungen; Medikamente gegen Ischämien des Gehirns oder Neurotraumata; Diagnostika, Röntgenkontrastmittel oder radioaktive Isotope.

8. Verwendung von Xenon, eines xenonhaltigen Gases oder einer xenonhaltigen Präparation als Adjuvans oder zur Herstellung eines Adjuvans, insbesondere als Adjuvans oder zur Herstellung eines Adjuvans für hämogene Medikamente oder für gehirngängige Medikamente oder Wirkstoffe.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans mit mindestens einem Medikament zur Behandlung akuter und chronischer cerebraler Erkrankungen oder Störungen oder einem Medikament zur Behandlung und/oder

Prophylaxe von ischämischen Hirnerkrankungen oder Folgeerscheinungen einer cerebralen Ischämie oder das Adjuvans mit mindestens einem Medikament zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hirnschlag, Reperfusionsschäden oder Hirntrauma verabreicht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/02 A61P9/10 A61K33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | WO 00 76545 A (FRANKS NICHOLAS PETER ; MAZE MERVYN (GB); IMPERIAL COLLEGE (GB)) 21 December 2000 (2000-12-21) page 1, line 1 -page 4, line 25; examples 1-6 | 1-9 |
| X | WO 02 22116 A (COPPIN ARNOLD ; BAUMERT JAN HINRICH (DE); MESSER GRIESHEIM GMBH (DE)) 21 March 2002 (2002-03-21) page 2, line 1 -page 3, line 21; examples 1,2 | 1-8 |
| X | US 2002/033174 A1 (LECOURT LAURENT ET. AL) 21 March 2002 (2002-03-21) paragraph '0021! - paragraph '0028! paragraph '0058! | 1-8 |

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2003

Date of mailing of the international search report

27/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paul Soto, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern~~ation~~ application No
PCT/EP 03/07186

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | FR 2 538 704 A (FRANCE PROD OXYGENES CO) 6 July 1984 (1984-07-06) claims ----- | 1-5, 8 |
| X | DE 199 10 986 A (AGA AB) 21 September 2000 (2000-09-21) column 1, line 50 -column 3, line 13; claims ----- | 1-5, 8 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/07186

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **8, 9 (partly)**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **1-9 (partly)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.1

Although Claims 8 and 9 (partially) relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

Continuation of Box I.1

Claims No.: 8, 9 (partially)

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

Continuation of Box I.2

Claims No.: 1-9 (partially)

The current Claims 1-9 relate to combinations of xenon, used as adjuvant, with a disproportionately large number of possible medicaments. Moreover, some of the medicaments are characterised by a desirable property or attribute, such as “medicament for treatment and/or prophylaxis of ischemic brain diseases or sequels of brain ischemia or... brain stroke, reperfusion damages or brain trauma” (Claim 9).

The number of possible medicaments is so large and the functional definitions given for some of the medicaments are so unclear that it is not possible to determine for what, in the totality of the claims, protection might be rightly claimed (PCT Article 6). For these reasons, it does not appear possible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought.

Moreover, the claims are not supported by the description (PCT Article 6) and cannot be considered to be adequately disclosed in the application (PCT Article 5); no embodiments are shown. In the present case, the claims lack the corresponding support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it does not appear possible to carry out a meaning search covering the entire scope of protection sought

Consequently, the search was directed to combinations that contain xenon and any other medicament.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07186

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|--|--|
| WO 0076545 | A | 21-12-2000 | AU 5544400 A CA 2376916 A1 EP 1187635 A1 WO 0076545 A1 GB 2352633 A , B JP 2003529541 T US 6562855 B1 | 02-01-2001 21-12-2000 20-03-2002 21-12-2000 07-02-2001 07-10-2003 13-05-2003 |
| WO 0222116 | A | 21-03-2002 | DE 10045829 A1 AU 8593901 A WO 0222116 A1 EP 1318797 A1 | 04-04-2002 26-03-2002 21-03-2002 18-06-2003 |
| US 2002033174 | A1 | 21-03-2002 | FR 2812545 A1 AT 247477 T CA 2353364 A1 DE 60100614 D1 DK 1177793 T3 EP 1177793 A1 EP 1317926 A1 JP 2002104963 A | 08-02-2002 15-09-2003 03-02-2002 25-09-2003 13-10-2003 06-02-2002 11-06-2003 10-04-2002 |
| FR 2538704 | A | 06-07-1984 | FR 2538704 A1 | 06-07-1984 |
| DE 19910986 | A | 21-09-2000 | DE 19910986 A1 AT 248599 T AU 757361 B2 AU 3287500 A BG 105889 A BR 0010456 A CA 2367136 A1 CN 1359296 T CZ 20013234 A3 DE 60004974 D1 EE 200100480 A WO 0053192 A1 EP 1158992 A1 HU 0201393 A2 JP 2002538209 A MD 20010349 A NO 20014379 A PL 350618 A1 SK 12792001 A3 US 2003180375 A1 US 6559190 B1 ZA 200107291 A | 21-09-2000 15-09-2003 20-02-2003 28-09-2000 30-04-2002 27-08-2002 14-09-2000 17-07-2002 12-06-2002 09-10-2003 16-12-2002 14-09-2000 05-12-2001 28-09-2002 12-11-2002 28-02-2002 07-11-2001 27-01-2003 02-07-2002 25-09-2003 06-05-2003 03-12-2002 |

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Intern : Aktenzeichen

PCT/EP 03/07186

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K47/02 A61P9/10 A61K33/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 00 76545 A (FRANKS NICHOLAS PETER ; MAZE MERVYN (GB); IMPERIAL COLLEGE (GB)) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Seite 1, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 25; Beispiele 1-6 | 1-9 |
| X | WO 02 22116 A (COPPIN ARNOLD ; BAUMERT JAN HINRICH (DE); MESSER GRIESHEIM GMBH (DE)) 21. März 2002 (2002-03-21) Seite 2, Zeile 1 -Seite 3, Zeile 21; Beispiele 1,2 | 1-8 |
| X | US 2002/033174 A1 (LECOURT LAURENT ET AL) 21. März 2002 (2002-03-21) Absatz '0021! - Absatz '0028! Absatz '0058! | 1-8 |

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paul Soto, R

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Intel

Aktenzeichen

PCT/EP 03/07186

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | FR 2 538 704 A (FRANCE PROD OXYGENES CO) 6. Juli 1984 (1984-07-06) Ansprüche ---- | 1-5,8 |
| X | DE 199 10 986 A (AGA AB) 21. September 2000 (2000-09-21) Spalte 1, Zeile 50 -Spalte 3, Zeile 13; Ansprüche ----- | 1-5,8 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07186

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. **8, 9 (teilweise)**
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☒ Ansprüche Nr. **1-9 (teilweise)**
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 8 und 9 (teilweise) sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 8, 9 (teilweise)

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-9 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf Kombinationen von Xenon als Adjuvans mit einer unverhältnismäßig großen Zahl möglicher Medikamente. Ferner werden manche Medikamente durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft charakterisiert, zum Beispiel "Medikament zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ischämischen Hirnerkrankungen oder Folgeerscheinungen einer cerebralen Ischämie oder ... Hirnschlag, Reperfusionsschäden oder Hirntrauma" (Anspruch 9).

Die Zahl möglicher Medikamente ist so gross und die gegebenen funktionellen Definitionen für manche Medikamente sind so unklar, dass sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich.

Weiterhin stützen sich die Ansprüche im Sinne von Art. 6 PCT nicht auf die Beschreibung und können nicht als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten (es werden keine Ausführungsbeispiele gezeigt). Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche auf Kombinationen gerichtet, die Xenon und ein beliebiges weiteres Medikament enthalten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210**

beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen
PCT/EP 03/07186

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|--|
| WO 0076545 A | 21-12-2000 | AU 5544400 A CA 2376916 A1 EP 1187635 A1 WO 0076545 A1 GB 2352633 A ,B JP 2003529541 T US 6562855 B1 | 02-01-2001 21-12-2000 20-03-2002 21-12-2000 07-02-2001 07-10-2003 13-05-2003 |
| WO 0222116 A | 21-03-2002 | DE 10045829 A1 AU 8593901 A WO 0222116 A1 EP 1318797 A1 | 04-04-2002 26-03-2002 21-03-2002 18-06-2003 |
| US 2002033174 A1 | 21-03-2002 | FR 2812545 A1 AT 247477 T CA 2353364 A1 DE 60100614 D1 DK 1177793 T3 EP 1177793 A1 EP 1317926 A1 JP 2002104963 A | 08-02-2002 15-09-2003 03-02-2002 25-09-2003 13-10-2003 06-02-2002 11-06-2003 10-04-2002 |
| FR 2538704 A | 06-07-1984 | FR 2538704 A1 | 06-07-1984 |
| DE 19910986 A | 21-09-2000 | DE 19910986 A1 AT 248599 T AU 757361 B2 AU 3287500 A BG 105889 A BR 0010456 A CA 2367136 A1 CN 1359296 T CZ 20013234 A3 DE 60004974 D1 EE 200100480 A WO 0053192 A1 EP 1158992 A1 HU 0201393 A2 JP 2002538209 A MD 20010349 A NO 20014379 A PL 350618 A1 SK 12792001 A3 US 2003180375 A1 US 6559190 B1 ZA 200107291 A | 21-09-2000 15-09-2003 20-02-2003 28-09-2000 30-04-2002 27-08-2002 14-09-2000 17-07-2002 12-06-2002 09-10-2003 16-12-2002 14-09-2000 05-12-2001 28-09-2002 12-11-2002 28-02-2002 07-11-2001 27-01-2003 02-07-2002 25-09-2003 06-05-2003 03-12-2002 |